

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-258194

(43)Date of publication of application : 20.12.1985

(51)Int.Cl.

C07F 9/58

(21)Application number : 59-113718

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT
FACTORY INC

(22)Date of filing : 01.06.1984

(72)Inventor : TSUDA YOSHIAKI

(54) DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

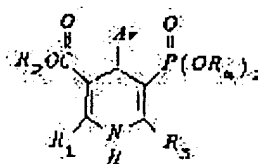
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound of formula I (R₁, R₂, R₃, R₄ are lower alkyl; Ar is naphthyl, phenyl which may be substituted with 1W3 different or identical substituents selected from nitro, halogen, alkyl, hydroxy, cyano and others).

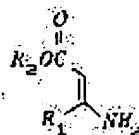
EXAMPLE: Ethyl 1,4-dihydro-5-dimethoxyphosphinyl-2,6-dimethyl-4(3-nitrophenyl)-3-pyridinecarboxylate.

USE: Antihypertension, remedy for circulatory disorders, antiarteriosclerotic.

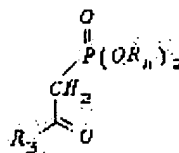
PREPARATION: For example, the reaction of a compound of the formula: ArCHO such as m-nitrobenzaldehyde with another compound of formula II (such as ethyl 3-aminocrotonate and the third compound of formula III (such as dimethyl 2-oxopropyl phosphonate is carried out.



I



II



III

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-258194

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)12月20日

C 07 F 9/58

7327-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 ジヒドロピリジン誘導体

⑯ 特 願 昭59-113718

⑰ 出 願 昭59(1984)6月1日

⑱ 発 明 者 津 田 嘉 章 阿南市新野町馬場76

⑲ 出 願 人 株式会社 大塚製薬工 鳴門市撫養町立岩字芥原115
場

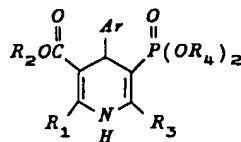
⑳ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

明 細 書

発明の名称 ジヒドロピリジン誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は同一又は異なつて低級アルキル基を示す。 Ar はナフチル基又は置換基としてニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、ヒドロキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれた少なくとも1種を1~3個有するフェニル基を示す。)

で表わされるジヒドロピリジン誘導体。

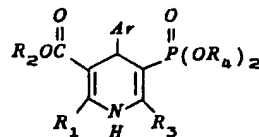
発明の詳細な説明

技 術 分 野

本発明はジヒドロピリジン誘導体に関する。

発明の目的、構成及び効果

本発明のジヒドロピリジン誘導体は、文献未載の新規化合物であつて、下記一般式(1)で表わされる。



(1)

(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は同一又は異なつて低級アルキル基を示す。 Ar はナフチル基又は置換基としてニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、ヒドロキシ基及びシアノ基からなる群から選ばれた少なくとも1種を1~3個有するフェニル基を示す。)

本明細書において、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ

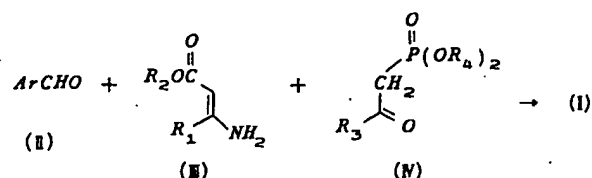
チル、*isobutyl*、*tert-butyl*、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル基等の直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1~6のアルキル基を挙げることができる。*Ar*で示されるフェニル基上の置換基の位置としては特に限定がなく、またその置換基は同一でも異なつていてもよい。フェニル基上の置換基であるハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素、沃素原子等が例示でき、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、モノフルオロメチル、モノクロロメチル、モノブromoメチル、モノヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブromoメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリブromoエチル基等を例示できる。置換基としてニトロ基、ハロゲン原子、ハロゲン原子を有することのある低級アルキル基、ヒドロキ

シ基及びシアノ基からなる群から選ばれた少くとも1種を1~3個有するフェニル基の具体例としては、例えば2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-クロロフェニル、3-ブromoフェニル、4-フルオロフェニル、4-ヨードフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、3-(2,2,2-トリフルオロエチル)フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル、2-クロロ-5-ニトロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、5-クロロ-2-ニトロフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,5-ジメチルフェニル、5-ヒドロキシ-2-ニトロフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル基等を挙げることができる。またナフチル基としては、1-ナフチル、2-ナフチル基等

を挙げることができる。

上記一般式(I)で表わされるジヒドロピリジン誘導体は、優れた血管拡張作用、血圧降下作用及び抗動脈硬化作用を有しており、抗高血圧剤、心臓ないし脳循環障害治療薬、抗動脈硬化症剤等として有用である。

上記一般式(I)で表わされる本発明の化合物は、種々の方法により製造されるが、その一例を挙げれば以下に示す方法に従い製造される。



(式中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び *Ar* は前記に同じ。)

出発原料として用いられる一般式(II)の化合物、一般式(III)の化合物及び一般式(N)の化合物は、いずれも公知の化合物であるか又は従来公知の方法に従つて容易に製造され得る化合物である(J.

Am. Chem. Soc., 67, 1017(1945)、テトラヒドロピリジン、21, 1961(1965)等参照)。

上記反応は、無溶媒下又は適当な溶媒中にて行なわれる。溶媒としては、反応に不活性なものである限り公知のものをいずれも使用でき、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ピリジン、酢酸、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。一般式(II)の化合物、一般式(III)の化合物及び一般式(N)の化合物の使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内から適宜選択することができるが、上記3者のうちのいずれかの化合物1モルに対して他の2つの化合物をそれぞれ1~1.5モル程度使用するのがよい。上記反応は、通

常20～200℃程度、好ましくは50～150℃程度にて好適に進行し、一般に0.5～20時間で完結する。

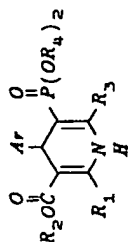
以上の方法によつて製造される新規なジヒドロピリジン誘導体(1)は、従来公知の分離精製手段、例えば濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等を適宜用いることにより、反応混合物から単離精製することができる。

本発明化合物は、単独で又は他の組成物と共に例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒、粉末、注射剤等の形態で経口的又は非経口的に投与できる。投与量は投与ルート、症状、患者の体重、年齢等によつても異なるが、経口投与の場合通常成人1日当たり1～50mg程度であり、1日1～数回に分けて投与するのが望ましい。

実施例

以下に実施例を掲げる。

実施例 1






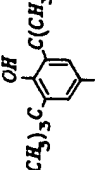
実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ar	mp (°C)
2	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		151-155
3	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		162-165
4	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃			154-156

3-ニトロベンズアルデヒド(1.6g)、3-アミノクロトン酸エチル(1.3g)、ジメチル(2-オキソプロピル)ホスホネート(1.7g)及びイソプロパノール10mlの混合物を20時間加熱還流後溶媒を留去した。残留物をクロマト(シリカゲル150g、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出)で精製して得られる粉末を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、融点188～190℃の1,4-ジヒドロ-5-ジメトキシホスフィニル-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸エチルエステルを得た。

実施例 2～12

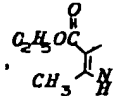
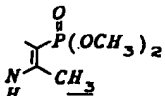
上記実施例と同様にして下記表に示す化合物が製造される。

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ar	mp (°C)
5	-CH ₃	-C ₂ H ₅		-CH ₃		154-155
6	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		195-197
7	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		173-175
8	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	-CH ₃	-CH ₃		178-180

実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	A ₁	m.p. (°C)
9	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		168-170
10	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		180-183
11	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		147-149
12	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃		110 NMR

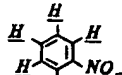
NMR (CDCl₃)

実施例 2 δ -

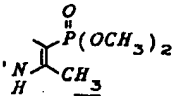
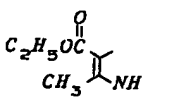
1. 15 (3H, t, J=7.0 Hz, COOCH₂CH₃)2. 31 (3H, s, )2. 37 (3H, d, J=2.4 Hz, )3. 15 (3H, d, J=11.2 Hz, -P(OCH₃))3. 70 (3H, d, J=11.2 Hz, -P(OCH₃))3. 84~4. 24 (2H, m, -COOCH₂CH₃)

5. 58 (1H, d, J=9.2 Hz, C(4)-H)

6. 38 (1H, broad d, J=3.6 Hz, >NH)

7. 16~7. 84 (4H, m, )

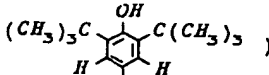
実施例 12 δ -

1. 26 (3H, t, J=7.0 Hz, COOCH₂CH₃)1. 38 (18H, s, -C(CH₃)₃ × 2)2. 30 (3H, d, J=3.4 Hz, )2. 32 (3H, s, )3. 10 (3H, d, J=11.2 Hz, -P(OCH₃))3. 33 (3H, d, J=11.2 Hz, -P(OCH₃))4. 11 (2H, q, J=7.0 Hz, COOCH₂CH₃)

4. 53 (1H, d, J=10.8 Hz, C(4)-H)

5. 00 (1H, s, -OH)

5. 89 (1H, broad d, J=5.4 Hz, >NH)

7. 09 (2H, s, )

(以上)

代理人 弁理士 三 枝 英 二

手続補正書 (自発)

昭和59年6月18日

特許庁長官 若杉和夫 殿

1. 事件の表示 昭和59年6月1日出願の特許願
昭和59年6月1日出願の特許願

2. 発明の名称 ジヒドロピリジン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

株式会社 大塚製薬工場

4. 代理人

大阪市東区平野町2の10 沢の鶴ビル 電話06-203-0941 (代)

(6521) 弁理士 三 枝 英 二

5. 補正命令の日付
自 発6. 補正により増加する発明の数
なし

7. 補正の対象

明細書中発明の詳細な説明の

8. 補正の内容

別紙添付の通り

式
審査図
録

補 正 の 内 容

- 1 明細書第13頁第4行「3.10」とあるを
「3.15」と訂正する。
- 2 明細書第13頁第5行「3.33」とあるを
「3.50」と訂正する。

(以 上)